

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-113398

(43)Date of publication of application : 02.05.1989

(51)Int.Cl.

C07F 9/58
// A61K 31/675
A61K 31/675
A61K 31/675

(21)Application number : 62-272209

(71)Applicant : NISSAN CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 28.10.1987

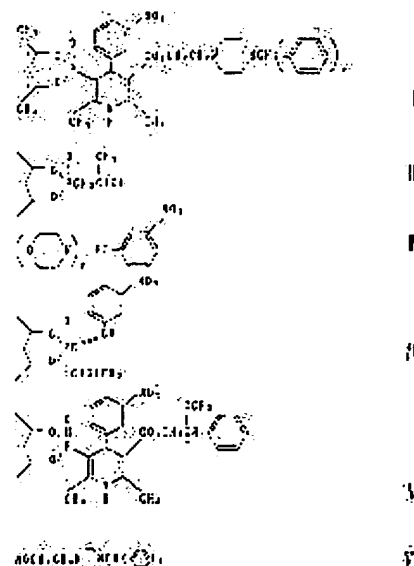
(72)Inventor : KAMIKAWAJI MASUMASA
SETO KIYOTOMO
SAKOTA RYOZO

(54) OPTICALLY ACTIVE DIHYDROPYRIDINE-5-PHOSPHONIC ACID ESTER

(57)Abstract:

NEW MATERIAL:(-)-5-&utri{9146/28}{4R,S5)-4,6-Dimethyl-1,3,2-dioxaphosphorinane-2-yl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-pyridinecarboxylic acid 4- diphenylmethyl 1-piperazinoethylester P-oxide (salt) expressed by formula I (methyl groups at the 4 and 6-positions on dioxlphosphorinane ring have mutually cis configuration) and providing levorotatory optical rotation. USE: A remedy for stenocardia or hypertonia.

PREPARATION: For example, (2R,4S)-pentane-2,4-diol is reacted with the formula P(OCH₃)₃ to form 1,3,2-dioxaphosphorinane ring and then the reaction product is reacted with iodoacetone to afford a compound expressed by formula II, which is then reacted with a compound expressed by formula III to give a compound expressed by formula IV. The compound expressed by formula IV is reacted with 3-aminocrotonic acid ester to afford a compound formula IV, whose ester is then hydrolyzed and the hydrolyzed product is then reacted with a compound expressed by formula VI (M is alkali metal) and optically resolved to provide the compound expressed by formula I.



⑫ 公開特許公報(A)

平1-113398

⑤ Int. Cl.⁴
C 07 F 9/58
// A 61 K 31/675

識別記号
ABS
ABU
ADD

庁内整理番号
A-6917-4H
7431-4C

④ 公開 平成1年(1989)5月2日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑥ 発明の名称 光学活性なジヒドロピリジノン-5-ホスホン酸エステル

⑪ 特 願 昭62-272209

⑫ 出 願 昭62(1987)10月28日

⑬ 発 明 者 上 川 路 益 昌 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑭ 発 明 者 瀬 戸 淨 智 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑮ 発 明 者 迫 田 良 三 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑯ 出 願 人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

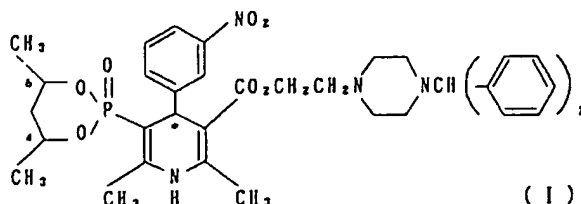
明 細 書

1. 発明の名称

光学活性なジヒドロピリジノン-5-ホスホン酸
エステル

2. 特許請求の範囲

式(I)



(式中、ジオキサホスホリナン環の4, 6位に置換されている2個のメチル基を互いにシスの配位になっている。)

で表わされる化合物であって、ジヒドロピリジン環の4位の不斉炭素にもとづく光学異性体のうち、左旋性の旋光度を与える化合物およびその薬理的に許容される塩。

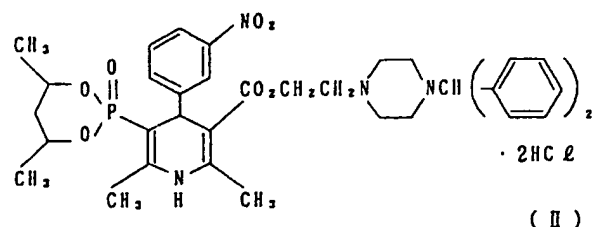
3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、血管拡張作用を有する光学活性な1,4-ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸誘導体およびその薬理的に許容される塩に関する。

(発明の背景)

式(II)



で表わされる化合物(以下、化合物(II)という。)は、US 4,576,934(同格の日本特許公開公報、特開昭61-63688)(文献a)に記載されている化合物である。

また、化合物(II)は、心拍数にほとんど影響を与えることなく、血圧を緩徐に低下させ、しかもその作用の持続時間が長いという優れた特長を

有している。〔第73回日本薬理学会関東部会、講演番号A-9('85、10.13発表)(以下、文献(b)という。〕

化合物(Ⅱ)は、3ヶの不斉炭素を有している。化合物(Ⅱ)には、光学的、立体的な異性体が存在し得る。その異性体の中でジオキサホスホリナン環の4、6位に置換されている2個のメチル基が互いにトランスの配位になっている化合物は日本特許、出願番号61-213412(以下、文献(c)という。)に記載されている。然るに上記文献(a)と(b)と(c)にはジオキサホスホリナン環の4、6位に置換されている2個のメチル基が、互いにシスの配位になっている異性体についての具体的記載がない。

(発明が解決しようとする問題点)

化合物(Ⅱ)には、3個の不斉炭素があるので8個の光学異性体の存在が推測される。本発明者らはmeso体(R,S体)の2,4-ペンタジオールを原料として式(Ⅱ)により表わされる化合物のRS体(後述)を合成し、その薬理作用を試験したと

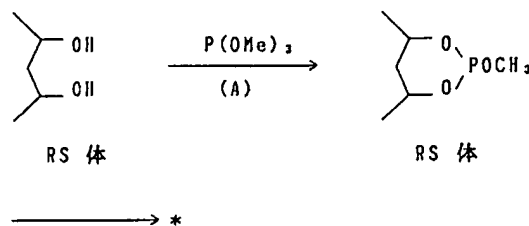
ころ強い心臓抑制作用があることがわかった。そこで本発明者らは、よりすぐれた医薬品を探索するため、光学異性体を合成し、その薬理作用を試験したところ、後述する薬理試験結果から明らかに左旋光性の異性体が、右旋光性の異性体に比較して、著しくすぐれた効果を有していることを見出して本発明を完成した。

また、本発明化合物を合成分離するに際して、極めて効率的な光学的分割法を見出した。この光学的分割法も本発明の一部分である。

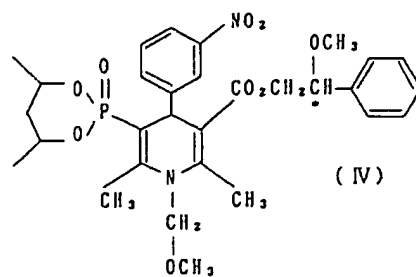
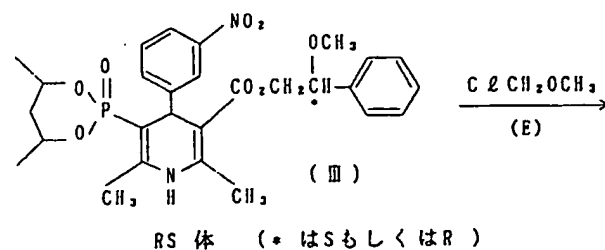
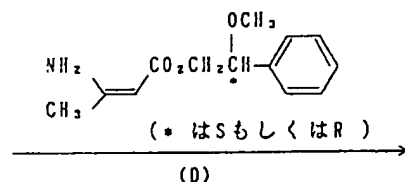
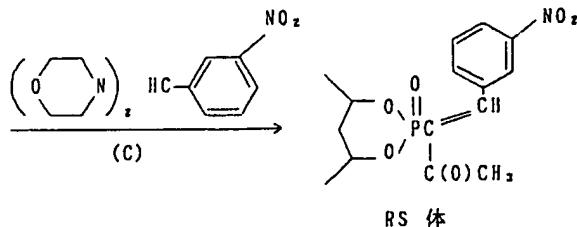
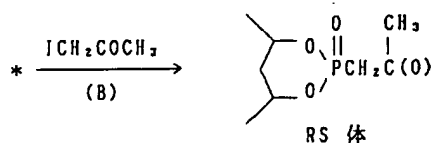
次に、本発明化合物の合成法について説明する。

本発明化合物の合成のステップを下記した。

なお、各ステップの化合物の磷酸エステル部のメチル基はお互いにシスの関係にある。

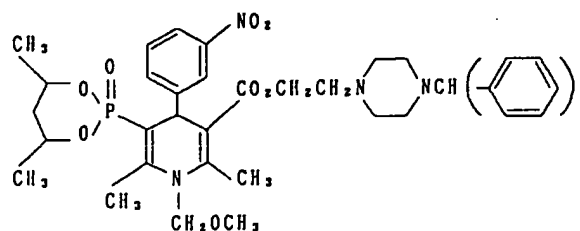


→ *

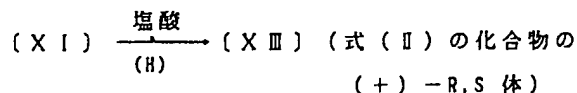
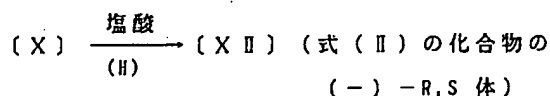


RS 体 (*はSもしくはR)
(以下、余白)

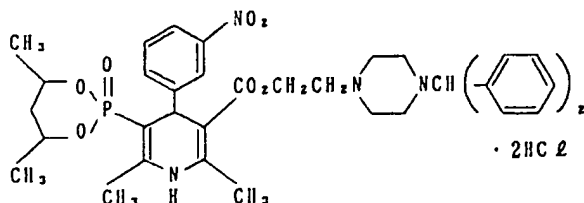
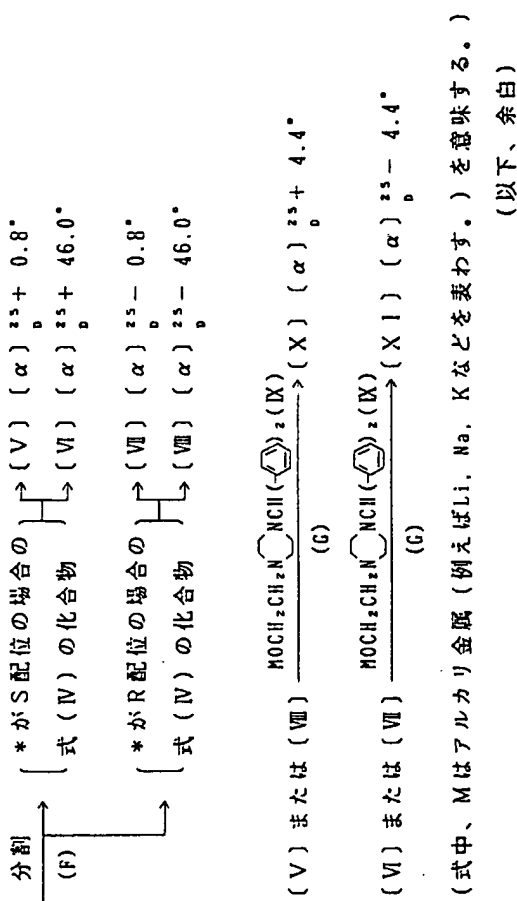
(注) X, XI は、下記構造式によって示される
遊離アミン型化合物の対応する光学活性体である。



(式中、ジオキサンホスホリナン環の4, 6位に
置換されているメチル基は(R, S)の配位である。)



(注) 式(II)の化合物のR, S 体を下記した。
(以下、余白)



(式中、ジオキサンホスホリナン環の4, 6位に
置換されているメチル基は、(R, S) の配位である。)

上記工程(A), (B), (C) は下述した参考例に準じ
た常法によって行われる。(C) 工程において得ら
れる生成物を精製分離することなしに、次の工程
(D) に用いることも可能である。

工程(D) では不活性の溶媒を用いる。

不活性溶媒とは、メタノール、エタノール、ブ
ロパノール、イソプロパノールなどのアルコール
系溶媒、1,2-ジメトキシエタン、THF などのエ
ーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンな
どの芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、ベン
ゾニトリルなどのニトリル系溶媒、DAM、DMF、
N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒、DMSO

やスルホランなどのスルホキッド系溶媒、酢酸エ
チルやブチロラクトンなどのエステル系溶媒の他
にピリジンなども利用することが可能である。

反応は、室温~200℃の間、好ましくは60
~140℃の間で、1時間~100時間、好まし
くは5時間~20時間加温することによって行わ
れる。

工程(D) で得られる化合物は、2種の立体異性
体の混合物として得られる。

工程Eは、工程(D) で得られた化合物(III)を
適当な溶媒例えば、ジエチルエーテル、THF、1,2-
ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ベン
ゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素
系溶媒に溶解、もしくは懸濁し、適当な塩素、例
えば、ナトリウム、カリウム、水素化ナトリウム
、水素化カリウム、ナトリウムメトキサイド、ナ
トリウムエトキサイド、ナトリウムアジドを加え
、-30℃から室温下の間、好ましくは-10℃
~20℃で5分~10時間、好ましくは10分~
2時間攪拌し、クロルメチルエーテルを氷冷下、

5分～10時間、好ましくは30分～3時間で滴下し、-30℃から室温、好ましくは-10℃～20℃で、5分～10時間、好ましくは10分～3時間攪拌することによって行われる。

工程(E)で得られる化合物(IV)は、やはり2種の立体異性体の混合物として、得られる。工程(E)で得られた2種の立体異性体の混合物(IV)を、酢酸エチルまたはアルコール系溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール)に加熱溶解後冷却すると、一方の異性体が結晶として得られる。必要ならば、これを酢酸エチルまたはアルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール)から再結して純度の高い化合物を得ることができる。

結晶を取得した後の濾液を、減圧下、溶媒を留去、乾涸し、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒に残渣を溶解し、ジエチルエーテルもしくはヘキサンで希釈して冷却すると他方の異性体が結晶として得られる。必要ならば、前述と同様の溶媒で再結

により取得し得る。

本発明化合物は、後記の降圧試験の結果から明らかなように血管拡張作用があるのでほ乳動物の狭心症、脳血行障害、高血圧症等の循環器系疾病の治療に有用である。

本発明化合物を、上記治療の目的に使用する場合、この種のジヒドロピリジン類と、薬学的に、または獣医学的に許容可能な希釈剤または担体とからなる薬学的または獣医学的組成物に形成される。

これらの組成物は経口投与に適した形たとえば錠剤またはカプセル剤、経皮投与に適した形たとえば軟膏または湿布剤、吸入剤に適した形たとえばスプレーに適したエアロゾルまたは溶液、非経口投与に適した形たとえば注射剤として使用するのに適した無菌の水溶液剤、または肛門または膣、直腸等内に使用するのに適した坐剤の形で使用することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、全組成物の重量に対して、本発明化合物を約0.1～99.5

として、純度の高い化合物を得ることができる。

工程(G)は、工程(F)で得られた2種の化合物をそれぞれ適当な溶媒、例えばジエチルエーテル、THF、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒に溶解、もしくはけん濁し、式(X)で表される化合物を0℃～150℃の間、好ましくは20℃～100℃で0.5～20時間、好ましくは1～10時間反応させることによって行われる。

工程(H)は工程(G)で得られた化合物をそれぞれ適当な酸触媒の存在下、0℃～100℃好ましくは5～25℃で5分～20時間、好ましくは1～10時間反応させることにより行われる。

薬理学的に許容される塩は、薬理学的に不活性な酸との1酸塩または2酸塩を意味する。例として、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、乳酸塩またはコハク酸塩を挙げうる。

これらの塩は、例えば上記の方法によって取得した塩酸塩を中和し、該当する酸を添加すること

％、好ましくは約0.5～95％を含有する。

本発明化合物にまたは本発明化合物を含有する組成物に加えて他の薬学的にまたは獣医学的に活性化化合物を含ませることができる。また、これらの組成物は本発明化合物の複数を含ませることができる。

本発明化合物を含有する薬物の1日当りの投薬量は、治療する症状の種類と程度および個人差(年齢、性別、感受性等)によって差がある。静脈内投与による1日当りの投薬量は、体重1kg当り活性成分0.0001～10mg、好ましくは0.0005～1mgである。経口投与および経皮投与による1日当りの投薬量は同様に、体重1kg当り活性成分0.001～100mgである。また、膣、直腸等内に坐薬の形で投与する場合の1日当りの投薬量は、体重1kg当り活性成分0.001～200mg、好ましくは0.005～100mgである。吸入剤の活性成分の含有量は0.1～10%好ましくは0.1～2%である。これら1日当りの投薬量を必要に応じて、1日当り2回以上に分けて投与することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、常法で製造することができ、かつ常用の賦形剤を配合することができる。

(試験例、参考例、実施例、製剤例)

以下に本発明を試験例、参考例、実施例および製剤例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに制限されるものではない。なお、下記構造式中のPhはフェニル基を意味する。

(試験例)

(1) カルシウム拮抗作用

モルモット摘出盲腸紐を栄養液中に1gの張力をかけてつるし、安定するを待つ。栄養液をカルシウムフリー高カリウム溶液に置換し10～20分後塩化カルシウム10mMを加えて収縮させ、張力が安定してから被検薬を累積的に投与し、50%弛緩させるのに必要な被検薬の濃度 $ID_{50}(M)$ を求めその逆対数根(pID_{50})を算出した。その結果を表1に記載した。

(2) 降圧作用(静注法)

本発明化合物の血圧降下作用をウレタン- α -

したら残渣を減圧下で留去して無色透明な2-メトキシ-(4R,6S)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナンを得た。bp 51℃/10mmHg。

収量102g

(参考例2)

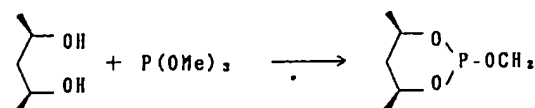
クロルアセトン15.0g、ヨウ化ナトリウム29.5g、ヨウ化テトラエチルアンモニウム0.2gをトルエン50ml、水30mlの混合物に加え、遮光下、室温で一晩攪拌する。水層を取り除き、少量残った水を共沸脱水により取り去る。トルエン還流状態のまま参考例1で得られた2-メチル(4R,6S)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン25gのトルエン溶液(100ml)を1時間かけて滴下する。滴下終了後、トルエン還流状態で1時間保ったのち、減圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒・酢酸エチル：エタノール=9：1(v/v) Rf値0.4)に付し、目的とする2-アセトニル(4R,6S)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド24.0gを無色透明な液

クロラコースで麻酔したSHR(自然発生高血圧ラット)を用いて試験した。この試験は、3～5匹のSHRを一群とし、各ラットの大腿動脈における血圧を観血的に測定した。各化合物は3%ツイーン(tween)80-生理食塩水に溶解し大腿動脈に注入した。薬量と最大降圧率の相関から30%降圧するのに要する薬量 $ED_{50}(mg/kg)$ を求めた。結果を表1に記載した。

表1 各異性体の薬理作用

異性体の種類	pID_{50}	$ED_{50}(mg/kg)$
(XII)(-)-R,S	8.38	0.027
(XIII)(+)-R,S	7.24	0.149

(参考例1)



(2R,4S)-ペンタン-2,4-ジオール81gとトリメチルホスファイト100gを混合し100℃の油浴上で加温する。メタノールの留去が終了

体として得た。

(参考例3)

1,1'-(m-ニトロベンジリデン)ジモルホリン36gをトルエン100mlにけん濁し、トリフルオロ酢酸27gを加え60℃の油浴上で加温する。これに参考例2で得られた2-アセトニル(4R,6S)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド24gを加え60℃で30分反応させる。

反応溶液を水100mlで洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒・酢酸エチル、Rf値0.5)に付し、目的とする2-(1-アセチル-2-(3-ニトロフェニル)-エステル)-(4R,6S)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド29.0gを無色結晶(m.p 130～131℃)として得た。

(実施例1)

参考例3で得られた2-(1-アセチル-2-(3-ニトロフェニル)-エチニル)-(4R,6S)

—4,6—ジメチル—1,3,2—ジオキサホスホリナ
 ソン—2—オキシド 8.3 g と 3—アミノクロトン酸
 (2S)—2—メトキシ—2—フェニルエチルエス
 テル 5.7 g をトルエン 40 ml に溶解し、5 時間
 還流する。冷却後、析出した結晶を取得し、5—
 [(4R,6S)—4,6—ジメチル—1,3,2—ジオキサ
 ホスホリナソン—2—イル)—1,4—ジヒドロ—2,
 6—ジメチル—4—(3—ニトロフェニル)—3—
 ビリジンカルボン酸(2S)—2—メトキシ—2—
 フェニルエチルエステル P—オキシド 9.5 g を
 淡黄色固体として得た。mp. 185~186 °C

上で得られた化合物 9.0 g の THF 溶液 (20 ml)
 を水素化ナトリウム 500 mg の THF けんだく液
 (50 ml) に氷冷下 10 分かけて滴下する。滴
 下終了後、室温で 1 時間保った後に再び氷冷し、
 クロロメチルエーテル 1.3 g の THF 溶液 (10 ml)
 を 15 分かけて滴下する。

滴下終了後室温で 3 時間保った後、減圧下、溶
 媒を留去する。残渣をクロロホルム 50 ml で希
 釈し、水 50 ml で洗う。無水硫酸ナトリウムで

m.p. 170.5°C (化合物 (V))

上の母液を減圧下溶媒留去し、クロロホルムを
 加え結晶が析出しない程度に濃縮する。ジエチル
 エーテル 40 ml を加え、室温で一晩放置する。
 析出した結晶を取得し、さらに、クロロホルム・
 エーテルから再結晶を行い、旋光度 +46.0°
 (C=0.50 MeOH) を有する無色針状晶 3.1 g
 を得た。mp 133°C (化合物 (VI))

(実施例 2)

4—ジフェニルメチル—1—ピペラジノエタノ
 ール 8.0 g の THF 溶液 (40 ml) に金属ナトリ
 ウム 100 mg を加え室温で一晩攪拌する。この溶
 液に上で得られた旋光度 +0.8° (C=0.50,
 MeOH) を有する化合物 (V) 2.0 g の THF 溶液
 (10 ml) を 10 分かけて室温下で滴下する。
 50°C の油浴上で加温し、2 時間保ったのち、減
 圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマト
 グラフィー (展開溶媒、AcOEt : EtOH = 18 : 1
 (v/v) Rf = 0.6) に付し、+4.4° (C=0.50,
 MeOH) の旋光度を有する化合物 (X) 1.8 g を淡

乾燥し、減圧下、溶媒を留去する。残渣をシリカ
 ゲルクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル
 : エタノール = 18 : 1 (v/v), Rf = 0.6) に付
 し、目的とする 5—[(4R,6S)—4,6—ジメチル
 —1,3,2—ジオキサホスホリナソン—2—イル)—
 1,4—ジヒドロ—1—メトキシメチル—2,6—ジ
 メチル—4—(3—ニトロフェニル)—3—ビリ
 ジンカルボン酸(2S)—2—メトキシ—2—フェニ
 ルエチルエステル P—オキシド 8.0 g を得た。
 (分割)

実施例 1 で得られた 5—[(4R,6S)—4,6—ジ
 メチル—1,3,2—ジオキサホスホリナソン—2—イ
 ル)—1,4—ジヒドロ—1—メトキシメチル—2,
 6—ジメチル—4—(3—ニトロフェニル)—3—
 ビリジンカルボン酸(2S)—2—メトキシ—2—
 フェニルエチルエステル P—オキシド 8.0 g を
 酢酸エチル 120 ml に加熱溶解し、室温で一晩
 放置する。析出した結晶を取得し、酢酸エチル
 60 ml で再結晶を行い、旋光度 +0.8° (C=
 0.50, MeOH) を有する無色針状晶 3.1 g 得た。

黄色油状物質として得た。

上で得られた化合物 (X) 1.1 g に 28% HCl
 —EtOH 10 ml を加え、室温で 5 時間保った後
 、減圧下で溶媒を留去した。エタノール—酢酸エ
 チルから、結晶化を行い、目的とする (—) —5—
 [(4R,6S)—4,6—ジメチル—1,3,2—ジオキサ
 ホスホリナソン—2—イル)—1,4—ジヒドロ—
 2,6—ジメチル—4—(3—ニトロフェニル)—
 3—ビリジンカルボン酸 4—ジフェニルメチル—
 1—ピペラジノエチルエステル P—オキシドを
 2 塩酸塩として 1.15 g 得られた。

$[\alpha]_D^{25} = -37.2^\circ$ (C=0.50, MeOH)

m.p. 180~183 °C 無色固体 (化合物 (XII))

同様な操作により旋光度 +46.0° を有する化
 合物 (VI) から (+)—5—[(4R,6S)—4,6—
 ジメチル—1,3,2—ジオキサホスホリナソン—2—
 イル)—1,4—ジヒドロ—2,6—ジメチル—4—
 (3—ニトロフェニル)—3—ビリジンカルボン
 酸 4—ジフェニルメチル—1—ピペラジノエタノ
 ールエチルエステル P—オキシドの 2 塩酸塩が

得られた。

$[\alpha]_D^{25} + 37.2^\circ$ ($C = 0.50$, MeOH)

m.p 180 ~ 183 °C 無色固体 (化合物 (XIII))

製剤例1:錠剤

成分 (1,000錠)

実施例2の(-)-R,S体の塩酸塩 (XII) 5.0(g)

乳糖	190.0
コーンスターチ	75.0
微結晶セルロース	25.0
メチルセルロース	3.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0

300.0

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を直接打錠法で錠剤とする。一錠当たりの重量は300mgである。

製剤例2:カプセル剤

成分 (1,000錠)

実施例2の(-)-R,S体の塩酸塩 (XII) 5.0(g)

コーンスターチ	145.0
微結晶セルロース	145.0

乳糖	88.0
微結晶セルロース	10.0
メチルセルロース	1.0

100.0

上記の成分分量を計り、V型混合機に入れ均一に混合した。

特許出願人 日産化学工業株式会社

ステアリン酸マグネシウム 5.0

300.0

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を硬カプセルに充填する。1カプセル当りの内容物は300mgである。

製剤例3:シロップ剤

成分 (2%液)

実施例2の(-)-R,S体の塩酸塩 (XII) 2.0(g)

白糖 30.0

グリセリン 5.0

香味剤 0.1

96%エタノール 10.0

p-オキシ安息香酸メチル 0.03

蒸溜水 全量100.0gにする量

白糖および実施例1の化合物の塩酸塩を60gの温水中に溶解した後、冷却後、グリセリンおよびエタノールに溶解した香味剤溶液を加えた。ついでこの混合物に水を加えて全量100.0gにした。

製剤例4:散剤

実施例2の(-)-R,S体の塩酸塩 (XII) 1.0(g)

手続補正書(自発)

昭和63年 3月 9日

道

特許庁長官 小川 邦夫 殿

1. 事件の表示

昭和62年特許願第272209号

2. 発明の名称

光学活性なジヒドロビリジノー5-ホスホン酸エステル

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

名称 (398) 日産化学工業株式会社

代表者 中井 武夫

連絡先電話番号 0474-65-1111(代)

4. 補正により増加する請求項の数 0

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1)明細書第4頁第13行の「磷酸エステル部」を「ホスホリナン部」に補正する。

(2)明細書第16頁の下から第3行の上方の反応式の右端の化学構造式の右側部分の「OCH₃」を「OCH₂」に補正する。



- (3)明細書第17頁第1行の「留去」を「蒸留」に補正する。
- (4)明細書第17頁第3行の「mgllg」を「mllg」に補正する。
- (5)明細書第17頁第11～12行の「メチル」を「メトキシ」に補正する。
- (6)明細書第18頁第3行の「1'」を「1」に補正する。
- (7)明細書第18頁第7行の「ル(」を「ルー(」に補正する。
- (8)明細書第18頁第15行の「エステル」を「エテニル」に補正する。

以上